

# 细胞生存、死亡与癌变

鲁润龙



中国科学技术大学出版社

# 细胞生存、死亡与癌变

鲁润龙

中国科学技术大学出版社

1996年10月

## 图书在版编目 (CIP) 数据

细胞生存、死亡与癌变/鲁润龙. —合肥:中国科学技术大学出版社, 1996

年 10 月

ISBN 7-312-00839-9

I 细胞生存、死亡与癌变

II 鲁润龙

III ①细胞生存 ②细胞死亡 ③细胞癌变

IV Q

中国科学技术大学出版社出版发行

(安徽省合肥市金寨路 96 号, 邮编: 230026)

中国科学技术大学印刷厂印刷

全国新华书店经销

开本: 850×1168/32 印张: 9.25 字数: 242 千

1996 年 10 月第一版 1996 年 10 月第一次印刷

印数: 1—2000 册

ISBN 7-312-00839-9/Q·15 定价: 15.00 元

## 内 容 提 要

本书分上篇和下篇，上篇主要介绍细胞的增殖、细胞的分化和细胞的死亡，这是个体发育过程中三项基本的生命活动，相互关联，缺一不可。而且这三项基本活动又统一在细胞周期的运行轨道，受着基因的调节，环境信号因子的影响。下篇主要介绍细胞的癌变、癌基因和抗癌基因，阐明细胞增殖失控、细胞分化失调和细胞死亡的反常都可能导致细胞的癌变。这是当今细胞生物学发展的热点，是分子遗传学、细胞生物学和生物化学的研究成果。本书可作为综合大学生物系和医学院校大学生教学参考书，以及研究生的教材，也可作为有关生命科学科研工作者的参考资料。

我的成功，不管有多大，我认为，……最主要的是，爱科学——在长期思索任何问题上的无限耐心——在观察和搜集事实上的勤勉，——相当的发明能力和常识。

——达尔文

## 前 言

本书题名为《细胞生存、死亡与癌变》，分上、下两篇。上篇介绍细胞的增殖分裂、细胞分化和细胞死亡三项基本的细胞生命活动；下篇介绍癌基因和抗癌基因。

上篇分为五章，即第一章到第五章。第一章总论，概述全书的基本内容；第二章细胞通讯；第三章细胞增殖，是上篇的重点；第四章细胞分化；第五章细胞自然凋亡 (apoptosis)。在上篇中，作者试图阐明，任何一种多细胞生物，在个体发育过程中都存在着细胞分裂、细胞分化、细胞凋亡这三项基本的生命活动，相互依存，缺一不可，否则个体发育不能完成，或者中途夭折。细胞分裂不仅增加细胞的数目，而且也是细胞分化的基础；细胞分化增加具有各种分工的细胞种类，以形成个体各种组织器官；细胞凋亡，其中一部分实质上是细胞分化的特例，比之于红细胞更为特殊，细胞的形态结构也不复存在，而是构成机体的组织器官的一个组成部分。而大部分细胞凋亡则是个体在胚胎发育过程中由于迷途错位而成为多余细胞的一种清除机制。个体发育过程经历胚前期、胚胎期、胚后期，每个时期无不受到细胞分裂、细胞分化、细胞凋亡三个基本生命活动的综合调节。而且这三项基本的生命活动彼此也是相互协调不可分割的。受着基因和环境因子的调节。

细胞分裂周期及其调节系统的发现，使人们认识到细胞分裂、细胞分化、细胞凋亡这三项基本生命活动又统一在细胞周期的运行轨道上，何时何部位细胞进行分裂增殖、何时何部位进行细胞分化，又何时何部位细胞该凋亡，受着细胞周期的调节系统的调节，也受着个体发育不同阶段的发育调节。而这些调节，我确信

是受着染色体上基因编码程序的调控。

下篇分为八章，即从第六章到第十三章。第六章癌基因绪论；第七章癌基因家族；第八章细胞癌基因的激活机制；第九章癌基因和细胞增殖；第十章癌基因表达产物的功能及其在癌变过程中的可能作用；第十一章癌基因的多阶段性和癌基因在细胞恶变中的协同作用；第十二章抗癌基因和抗癌研究；第十三章肿瘤基因治疗研究。

癌基因与抗癌基因，是人们在研究肿瘤疾病中给定的概念，实际上在生物个体发育过程中这些基因大都是与生长发育分化有关的基因。也就是与细胞增殖、分化和凋亡有关的基因。越来越多的研究事实证明了这一点。因此，细胞增殖分裂的失控、细胞分化的失调、细胞凋亡的反常都会导致癌变。

生物进化过程中，重演律告诉我们，个体发育重演了生物种族的演化过程。这就是说个体发育是经过千千万万年的自然选择保留下来，不仅仅是生物种类的形态结构，而且包含着细胞增殖、细胞分化、细胞凋亡这三项基本的生命活动，以及这些生命活动的调节系统和十分精确的细胞通讯系统。自然选择是“历史的修补匠”，也可以说是“万能的上帝”，不断的改造生物在个体发育过程中的种种环节，淘汰不适应环境的结构和内在机制，保留了优胜者。这里不再追述生物进化种种细节和理论，我想表达的是生命世界的种种规律，从宏观到微观，从群体到个体，从个体到细胞，从细胞到分子，每个层次既有质的不同，又有相互依存相互制约的联系，而对于生命的本质来说细胞这个层次，作为生命的基本结构和功能单位是尤为重要的，它既具体的体现生物大分子 DNA 的复制和转录，又承担着构建机体的重任。生物进化造就了细胞这三项基本的生命活动来完成个体的发育，形成成千上万的物种。

细胞增殖、细胞分化、细胞凋亡以及细胞癌变，这些细胞基本的生命活动和异常变化是生命科学中至关重要的问题。是发育

生物学和分子遗传学共同关心的发育的基因调控问题的基础。这些年来,重要的著名国际刊物如 *Science*, *Nature*, *Cell* 不断地在报导这方面的研究,足见这是当前生命科学研究的热点之一。我们的任务是掌握其基本规律,加以应用,为人类造福!

本书是经过七八年硕士研究生教学的经验总结,也是十五六年大学细胞生物学教学和科学研究的总结。拜读了国内外许多著名学者的著作和论文,为学生而写成的。虽然,我酷爱我的专业,但由于我的知识水平有限,错误之处在所难免。敬请我的师长指正和同行们、同学们的热情批评。

我谨献此著作给 1996 年,以表示我继续奋进的决心,献此著作给我的学校和学生,以示我对学校对学生的一片爱心。并真诚感谢我的师长和同志们,感谢大家。特别,我还要向尹路明副教授、鲍时来博士生致谢,他们为本书费了许多时间,画了几乎全部插图。我的夫人赵毓敏为此书的出版替我做了许多编写中必不可少的繁琐工作,在这里也表达我内心感激之情。衷心希望读者喜欢这本书。

鲁润龙

1994 年 12 月 26 日

# 目 录

|          |     |
|----------|-----|
| 前言 ..... | (1) |
|----------|-----|

## 上篇 细胞增殖、分化、死亡

|                              |       |
|------------------------------|-------|
| 第一章 总论 .....                 | (3)   |
| 第一节 细胞增殖、分化、死亡 .....         | (4)   |
| 第二节 细胞癌变 .....               | (8)   |
| 第二章 细胞通讯 .....               | (14)  |
| 第一节 细胞间通讯的分子基础 .....         | (14)  |
| 第二节 受体 .....                 | (17)  |
| 第三节 细胞信号传递系统 .....           | (24)  |
| 第三章 细胞增殖 .....               | (51)  |
| 第一节 细胞增殖研究的简史 .....          | (51)  |
| 第二节 细胞增殖的调控 .....            | (58)  |
| 第三节 细胞周期的发育调节 .....          | (79)  |
| 第四节 CDK 的调节原理 .....          | (87)  |
| 第四章 细胞分化 .....               | (94)  |
| 第一节 个体发育和细胞分化 .....          | (94)  |
| 第二节 胚胎细胞的分化 .....            | (102) |
| 第三节 细胞分化的分子基础 .....          | (107) |
| 第四节 果蝇早期胚胎发育基因调控的层次 .....    | (117) |
| 第五章 细胞自然凋亡 (apoptosis) ..... | (127) |
| 第一节 细胞自然凋亡的发现 .....          | (127) |
| 第二节 细胞自然凋亡的特征 .....          | (128) |
| 第三节 细胞自然凋亡的生物学意义 .....       | (132) |
| 第四节 Apoptosis 与胞内信号通路 .....  | (134) |
| 第五节 细胞自然凋亡的基因调控 .....        | (142) |

## 下篇 癌基因

|                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| 第六章 癌基因绪论                       | (153) |
| 第一节 癌基因的概念                      | (153) |
| 第二节 癌基因的发现                      | (155) |
| 第三节 癌基因和抗癌基因的研究方法               | (170) |
| 第七章 癌基因家族                       | (174) |
| 第一节 <i>src</i> 基因家族             | (174) |
| 第二节 <i>ras</i> 基因家族             | (180) |
| 第三节 <i>sis</i> 基因家族             | (182) |
| 第四节 <i>myc</i> 基因家族             | (186) |
| 第八章 细胞癌基因的激活机制                  | (196) |
| 第一节 可能的激活机制                     | (196) |
| 第二节 基因表达的调控                     | (205) |
| 第九章 癌基因和细胞增殖                    | (215) |
| 第一节 细胞周期                        | (215) |
| 第二节 细胞癌变及其细胞周期                  | (224) |
| 第三节 细胞周期的调控                     | (226) |
| 第十章 癌基因表达产物的功能及其在癌变过程中<br>的可能作用 | (233) |
| 第十一章 癌变的多阶段性和癌基因在细胞恶变中<br>的协同作用 | (242) |
| 第十二章 抗癌基因和抗癌研究                  | (248) |
| 第一节 抗癌基因                        | (248) |
| 第二节 癌基因与抗癌基因的调控作用               | (260) |
| 第十三章 肿瘤基因治疗研究                   | (264) |
| 参考文献                            | (271) |

上 篇

# 细胞增殖、分化、死亡



# 第一章 总 论

细胞增殖、分化、死亡是多细胞生物的个体发育过程中三项最基本的生命活动。个体发育从受精卵起始,经历卵裂形成囊胚、原肠胚、神经胚……直至胚胎形成,其间离不开上述三项基本的生命活动。这三项生命活动彼此相关、缺一不可,而且随着生物进化程序,越是高等,这三项基本生命活动分工越明确,彼此的关系越是密切,调节控制系统越是精细。这不仅是建成一个独立的生物体高度复杂的结构所必需,也是生物体适应环境进行各种高度精确的生命活动所必需的。

细胞层次上的生命活动,它连接着分子层次上各种生物大分子和个体层次上各种器官系统的综合生命活动。围绕着生命这个中心,分子水平则是 DNA 的复制与转录、RNA 的翻译、蛋白质执行各种生命活动;而在细胞层次上就是细胞增殖、分化、死亡;在个体水平则是遗传和发育。分子水平上的 DNA 的复制周期,细胞水平上的细胞周期的调节控制,个体水平上的个体发育史,这三个周期性生命活动基础是 DNA 的复制周期及其相关转录翻译活动,分子层次上形成生物大分子的结构,由一级结构,自我组装成二、三、四级结构;由这些生物大分子组装成细胞的结构,由细胞的分裂分化(包含死亡)形成组织器官和系统总体。

细胞增殖、分化、死亡三项生命活动的分工协调是生物进化过程中,经过自然选择压力作用而获得,并得到逐步的完善。而自然选择压力是以不同的层次对生物进行选择淘汰,种群、生物个体、系统器官、组织细胞、生物大分子,从大到小,无不受它的检测筛选。这种自然环境与生物的相互作用是“万能的上帝”,它造就千千万万的物种,也曾淘汰千千万万的物种,然而进化是不可逆的,生

物个体的内在机制越来越完善。细胞增殖、分化、死亡三者都以保证生物个体的生存和生命活动正常进行为目标执行自己的任务。实际上更确切地说,是生物个体的生活史的始末在与自然环境的关系中筛选着细胞增殖、分化、死亡三项生命活动的有关细胞结构和调节分子及其调节系统。细胞的增殖和分化维持着个体的生存及其生命活动,死亡也是为了生物个体的整体生存及生命活动正常进行。只有三者失去平衡的调节,才会最终导致个体的死亡。细胞癌变不仅与细胞增殖有关,而且也与分化、死亡有关,即细胞增殖失控、细胞分化失调、细胞死亡反常都会引起细胞的癌变。下面分别对细胞增殖、分化、死亡及细胞癌基因、抗癌基因作简要的概述。

## 第一节 细胞增殖、分化、死亡

### 一、细胞增殖

细胞增殖是生命的基本特征之一,是细胞数量倍增的生命活动,是多细胞生物个体生长和发育的基础。对单细胞生物来说,则是种族繁衍后代的生命活动。细胞增殖具有共同的规律,即具有周期性,从母细胞分裂成两个子细胞,经历了四个时期  $G_1$ ,  $S$ ,  $G_2$ ,  $M$ , 称之为细胞分裂周期(cell dividing cycle)。

细胞周期受着细胞周期控制系统的调节控制。所谓细胞周期控制系统是指一系列相互作用的蛋白质,以生物化学方法,周期性地操纵诱导和协调细胞内含物的复制和细胞分裂的基本的下游过程。

这个细胞周期控制系统是基于两类蛋白家族,一是 CDK (cyclin-dependent protein kinases) 家族,它是诱导细胞周期下游过程丝氨酸/苏氨酸蛋白的磷酸化作用称催化亚单位,如  $CDK_1$ ,  $CDK_2$ ,  $CDK_3$ ,  $CDK_4$ ,  $CDK_5$ ; 二是细胞周期素(cyclins)家族,它专门结合

CDK,并控制它对蛋白磷酸化作用的能力,称调节亚单位。主要有:细胞分裂的 M 期 cyclins 和 G<sub>1</sub> 期 cyclins 及 S 期 cyclins。见图 1.1。实际上,在各类生物已发现多种,如 cyclin A,B,C,D,E,F,G 等。

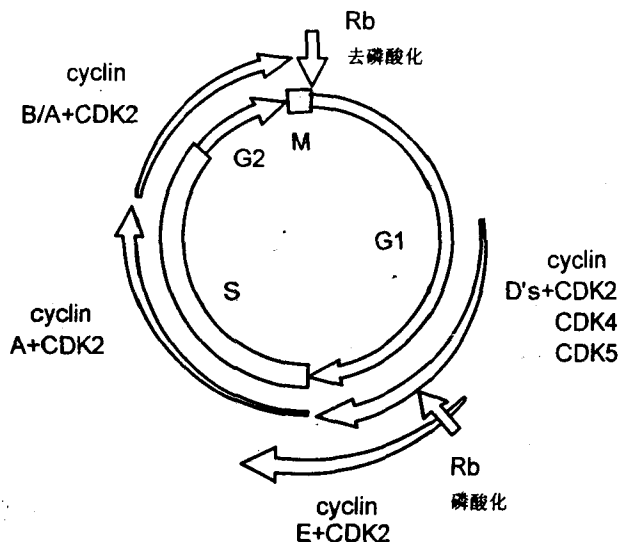


图 1.1 细胞周期调节系统的核心示意图

生物体所处环境的各种因素,如温度、pH、阳光、空气、食物等影响生物机体,机体的激素、细胞因子等,都通过细胞周期调节系统直接或间接地作用于细胞的增殖、分化。

此外,细胞周期受着个体发育的调节,即除了细胞周期调节系统的调节,这个调节系统还受着环境的影响,特别是受着个体发育的调节,如在卵裂期,细胞分裂周期非常快,只有 S 期和 M 期,而无 G<sub>1</sub> 期和 G<sub>2</sub> 期。囊胚期、原肠期,才出现 G<sub>1</sub> 期和 G<sub>2</sub> 期。在个体发育过程中各种组织器官的细胞周期发生各种特殊形式,诸如多核现象、多线染色体、体细胞减数、减数分裂等。作者认为这些发育调节也都是通过细胞周期调节系统,控制细胞周期某一环节造成

的。同时,这也是自然选择的结果。它是符合生物学的原理,即生物体和环境的统一,生物体结构与功能的统一。最后,发育调节本质上讲是一种细胞分化的调节。所以,我们常说细胞分裂周期是细胞分化的基础,细胞分化是细胞分裂功能的多样化。

## 二、细胞分化

多细胞生物在个体发育过程中,在细胞分裂基础上,细胞之间产生形态结构与功能的差别,这个过程是典型的细胞分化。

细胞分化是由细胞内基因的差别转录表达产生不同种类的mRNA,翻译形成不同的活性蛋白质来实现的。

细胞内基因组中有两类基因:一类是管家基因,是维持细胞结构和正常功能所必需的基本成分;一类是奢侈基因,是指细胞特定的功能的成分;没有这些成分,细胞虽能正常生活,但不能实现分化的功能。

因此,细胞分化是在细胞周期的运行中进行,随着细胞分化程度的加深,而逐渐脱离细胞周期,到了终末分化阶段,就丧失细胞分裂的能力,如动物的红细胞,植物的筛管细胞。

细胞分化主要是在细胞周期的  $G_1$  期,体现分子水平上的奢侈基因的转录功能,形成分化的功能的专一蛋白质。

细胞分化是实现个体发育过程中组织器官形成的基础,以达到机体各种器官的分工和独立整体的协调合作。细胞分化受着基因转录水平的调控,总体上受着时空程序的发育调节,而这种精细的调节信息如同计算机的软件一样,编码在生物体受精卵的染色体基因组的程序里,随着个体发育逐步表达出来。果蝇的研究已相当清楚。果蝇胚胎的前后极性和幼虫精细的体节图式是由一系列基因控制。这些基因是按编码程序,早期胚胎发育过程显示不同的作用层次。首先,母性效应基因能通过卵中编码的形态发生原,将胚胎分为前后缘和两末端区。第二,由体节缺口基因决定胚胎的第二次分区。在这基础上,体节成对基因和极性基因相继转录表达,

分别决定重复体节的存在和每个体节的前后极性。最后,在体节基因的影响下,由同源异型基因决定每个体节的特征。在果蝇的早期发育中,正是由于上述不同层次的前后图式基因通过相互调节的时空程序相继表达,从而决定了幼虫规则体节的形成。

细胞分化仅仅从基因的差次表达,或转录水平上的调控进行讨论还不够,应该从基因表达程序上去把握细胞分化的规律和实质,不同种类的细胞由不同的基因进行表达,这只是一种表层现象,分化的现象。个体发育的由来,源于基因时空程序表达,是什么决定基因的程序表达这个软件装在细胞——这个能够自我复制自我组装的硬件中,而且这些行动还听命于软件的指令,这大概是生命的特点,是一般计算机所不能比拟的。

### 三、 细胞死亡

细胞死亡分为两类,一是坏死(necrosis),一是程序调控死亡(apoptosis or. programmed cell death)。前者是由于种种外界因素(生物与非生物)引起的细胞自身破坏性死亡,并导致机体发生炎症反应。后者是个体发育过程中基因编码程序的调控死亡。它是在生物个体发育过程中独特固定的外界因素刺激下,诱导控制生存和死亡的基因表达,导致细胞的自然凋亡,它不会引起机体的炎症反应。

细胞自然凋亡(apoptosis)或称细胞编程死亡(PCD)和细胞增殖、细胞分化是生物个体发育过程中三类同等重要的生命活动,是个体发育过程中缺一不可的组成部分。人们早已认识到细胞增殖和细胞分化在个体发育中的重要性,通过细胞分裂增加细胞数目,通过细胞分化增加细胞的种类。而对细胞死亡的意义认识较晚,总是从消极的角度去对待它。今天,人们才逐渐认识到没有细胞的死亡也就没有个体的发育。例如眼结构的发育,当神经胚形成后,神经管前端,伸出视泡,形成视杯,诱导外胚层细胞形成晶状体,这是一个细胞自然凋亡过程,而后又进一步诱导表皮细胞自然死亡,形